Lane Medical Library

Aus der Augenklinik der Universität Würzburg.
Vorstand: Geh.-Rat Prof. Dr. F. Schieck.

Über den Erbgang in einem Falle von reiner Spiegelbild-Heterochromie der Iris.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Bayr. Julius Maximilians-Universität zu Würzburg
zur
Erlangung der Doktorwürde
vorgelegt von

Friedrich-Karl Meltz
aus Sülze.

Würzburg 1935
Buchdruckerei Richard Mayr

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Referent: Geh. Rat Prof. Dr. Schieck.

Die außerordentliche Erbfestigkeit der Augenfarbe von Mensch und Tier hat die Vererbungswissenschaft seit langem dahin gebracht, auf dem Wege über die Auffindung der der Vererbung der Augenfarbe zugrunde liegenden Gesetze, die Erscheinungsformen und Ursachen der Erblichkeit an sich zu klären. Neben Bildern, deren Erbgesetz sich leicht finden ließ, stehen schwer zu lösende Rätsel. Neben vollkommener Bestätigung der Mendelschen Regeln finden sich absolut unregelmäßig sich vererbende Formen und Formen, deren Erbfaktor bisher nur Vermutung ist. Alle Schwierigkeiten der Erbforschung, fehlerhafte und oberflächliche Untersuchungen, unkontrollierbare Angaben von Laien, geringe Zahl der beobachteten Fälle, fehlende Präzision und Einheit der Nomenklatur der Vererbungslehre und das sich keinem bisher gefundenen Gesetz fügende Wirken der Natur erschweren die Arbeit der Forschung. Lang ist noch der Weg, den die Wissenschaft gehen muß, um den verwirrten Knoten der Vererbung bis zu seiner letzten Möglichkeit zu lösen. Ehe ich nun den mit dieser Arbeit unternommenen Beitrag zur Klärung des Erbgangs in einem Falle von reiner Spiegelbild-Heterochromie der Iris stelle, will ich die chemischen und anatomischen Verhältnisse aufzeigen, die der Augenfarbe und ihrer Anordnung zugrunde liegen.

Das die Augenfarbe bedingende Pigment gehört zu den Melaninen, „schwefelhaltigen, eisen- und fettfreien, braunen bis schwarzen Körnchen, die intrazellulär gelagert sind und das normale Pigment der menschlichen Haut, Haare und Augen darstellen". Wahrscheinlich sind sie ein Endprodukt des Brenzkateinstoffwechsels. (Aschoff).

„Genetisch besteht die Iris aus zwei Teilen, von denen der eine mesodermalen, der andere ektodermalen Ursprungs ist. Die Hauptmasse der Iris bildet das mesodermale Stroma Iridis, von dessen Pigmentgehalt die Farbe der Iris abhängt. In die die vordere Augenkammer von rückwärts her abschließende, feinfaserige Grenzschicht der Iris treten bei brauner Augenfarbe bald nach der Geburt plumpe Pigmentzellen, die zum Teil die Gestalt von Kugeln haben, in dichter Lage. Die hintere Lage des ektodermalen Irisanteiles ist durch zwei schwarze Pigmentschichten stark pigmentiert. Die blaue Farbe der Regenbogenhaut neugeborener Kinder beruht auf dem Durchscheinen der beiden schwarz pigmentierten, hinteren Epithellager durch das nahezu pigmentlose Stroma. Infolge von Verdichtung des Stroma wird die Farbe der Regenbogenhaut später heller blau oder grau. Wenn sich auch in den Zellen der Grenzschicht und im Stroma reichlich Pigment bildet, bekommt

die Regenbogenhaut, je nach der Menge und Verteilung des letzteren, eine dunklere, individuell sehr verschieden nuancierte, braune bis schwarze Farbe. Bei Albinos fehlt das Pigment vollständig (Sieglbauer).

Nach ihrer Pigmentierung unterscheidet Waardenburg Simplexaugen mit dunklem, kristallinischem ektodermalen Pigment in den Epithelzellen der hinteren Irisschichten und von blaugrauer Farbe von den Duplexaugen, die außer dem ektodermalen helles, amorphes, mesodermales Pigment der Stromazellen enthalten. Die Farbe der Duplexaugen reicht von den hellen bis zu den dunklen Farbtönen und prägt sich in den ersten Lebensjahren aus. Es sind zahlreiche Fälle von postnataler Aufhellung und Verdunkelung der Irisfarbe beobachtet.

Unter den Menschenrassen tragen die nordische sowie die ostbaltische Rasse, außerdem die Berber und Eskimos das Merkmal der hellen Augenfarbe, die Fischer als Verlustmutation erklärt. Aus der Feststellung, daß in Nordeuropa mehr Frauen als Männer eine braune Irisfarbe zeigen, schließen wir auf zwei Erbfaktoren der Irisfarbe, von denen der eine im Autosom, der andere im Geschlechtschromosom gelegen ist. Neben den reinen Augenfarben, von denen braun über blau dominiert und blau gegenüber braun rezessiv ist, kennen wir zahllose Mischfarben, die wir nach ihrer Ausdehnung, Menge, Lokalisation und Farbe unterscheiden. Dem Erscheinungsbild mischfarbener Augen folgend, nehmen wir pigmentbildende, zerstreuende oder konzentrierende Erbfaktoren an. Kreuzungsprodukte sind Mischfarben und Irisfarben infolge ihrer großen Erbfestigkeit nicht. Hier handelt es sich sicherlich um Di- oder Polygenie.

Neben den oben beschriebenen Arten von Isochromie stehen nun die Erscheinungsformen der Heterochromie, bei der jedes Auge eine vom andern abweichende Pigmentierung zeigt. Hier müssen wir zwischen Hyperpigmentation und Hypopigmentation unterscheiden.

Auf Hyperpigmentation beruhen die Naevi, die sektorförmigen Ausschnitte der Iris bicolor, die Melanosis iridis und Mißbildungskomplikationen. Hypopigmentation der Iris liegt vor bei der reinen Heterochromie ohne Komplikation, bei der Heterochromie mit Lähmungserscheinungen von seiten des Sympathicus, bei der Heterochromie mit Fuchsschem Symptomenkomplex (Linsen- und Glaskörpertrübung, Hornhautbeschläge, Neigung zu Druckerhöhung). Diesen drei Formen ist gemeinsam, daß sie angeboren oder in frühester Jugend erworben sind, und daß das helle Auge das abweichende ist. Außer primärer Hypopigmentation kennen wir noch sekundäre Depigmentation der Iris, die auf erworbener Sympathicusläsion beruht. Streif mißt dem Tonus des Sympathicus

bei der Entstehung der reinen unkomplizierten Heterochromie größte Bedeutung zu. Wenden wir uns jetzt dieser Heterochromieform ausschließlich zu. Sie wurde selten beobachtet und beschrieben. Außer der Streifschen Theorie hat Kranz die unkomplizierte Heterochromie bei Vater und Sohn beobachtet und beschrieben. Er nahm Rezessivität des Merkmals an. 1915 hat van der Breggen reine Heterochromie bei einer javanischen Familie beschrieben, die er durch drei Generationen hindurch beobachtete. Fünf Mitglieder der Familie zeigten reine Heterochromie, rechts braun, links blau. In der dritten Generation wies ein Knabe Heterochromie auf und zwar rechts blau und links braun mit schmalem blauem Sektor.

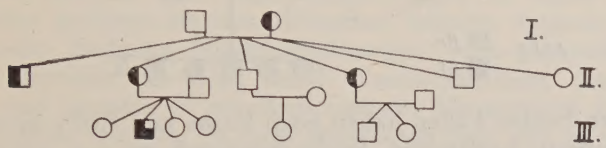

Abb. 1.

○ : Frau mit normaler Irisfarbe
□ : Mann " " "
◐ : Frau mit Heterochromie
◧ : Mann " "

Fassen wir die Heterochromie als Dominanzstörung auf, so können wir annehmen, daß der hemmende Faktor bei dem Knaben der dritten Generation auch bereits links zu wirken beginnt. Mutter und Kind zeigen in diesem Fall Spiegelbild-Heterochromie.

Bei dem Beitrag, den ich zur Frage der Heterochromie und besonders der Spiegelbild-Heterochromie geben will, handelt es sich um eine Würzburger Familie. Den kleinen Rudolf H. sowie seine Mutter habe ich selbst untersucht. Hinsichtlich der anderen Familienmitglieder folge ich nur den Angaben der Mutter. Urgroßvater und Urgroßmutter mütterlicherseits sollen ausgesprochen braune Augen gehabt haben. Der Großvater mütterlicherseits, der wieder baunäugig war, heiratete zweimal und zwar in erster Ehe eine Frau mit hellblauen und in zweiter Ehe eine Frau mit braunen Augen. Von der ersten Frau hatte er drei Kinder, ein Sohn hatte braune Augen, ein zweiter Sohn und eine Tochter hatten links ein braunes und rechts ein blaues Auge. Aus der zweiten Ehe stammten wieder drei Kinder, zwei Knaben mit braunen Augen und ein Mädchen mit Heterochromie, links braun und rechts blau. Dieses Mädchen heiratete später einen Mann, der wie alle seine Verwandten angeblich „dunkle" Augen hatte. Aus der Ehe entsprossen fünf Kinder, zwei Söhne und eine Tochter mit dunkelbraunen, ein Mädchen

mit hellblauen und ein Knabe, der kleine Rudolf, mit Heterochromie, links blau, rechts braun. Von weiteren Verwandten ist nichts bekannt. Zwischen dem kleinen Rudolf und seiner Mutter besteht die Beziehung der Spiegelbild-Heterochromie. Der Augenbefund des Knaben war außer einer Conjunctivitis catarrhalis normal.

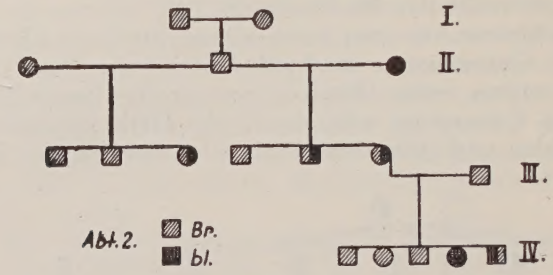

Abb. 2.

Außer diesen beiden Fällen haben noch Fuchs und Koby Spiegelbild-Heterochromie beobachtet. Fuchs beschrieb sie bei eineiigen Zwillingen. Die eine Schwester hatte rechts ein braunes und links ein blaues Auge, bei der andern war es umgekehrt.

Ehe ich nun daran gehe, die Beobachtungen zu verwerten und Folgerungen zu ziehen, will ich noch einen Stammbaum von Sympathicus-Heterochromie wiedergeben, um darzustellen, wie die Natur allen Ueberlegungen und Hypothesen der Menschen spottend wirkt.

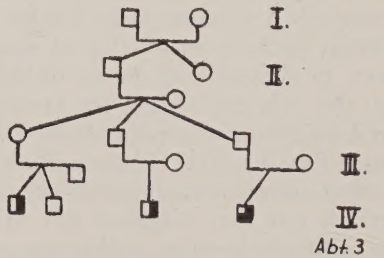

Abb. 3

Diesen Stammbaum von Sympathicus-Heterochromie hat Calhoun beschrieben. Drei Vettern in der vierten Generation hatten rechts hellere Irisfarbe, links braun bis dunkelblau mit braunem, peripupillärem Ring. Am hellen Auge bestand Sympathicuslähmung (enges Lid und enge Pupille), die bei einem mit Hemiatrophia faciei und bei einem andern mit einseitig aufgehobenem Schwitzen kombiniert war. Auf allen Augen war die Sehschärfe normal. Als ausgesprochene Regelwidrigkeit hatten die Eltern eines Mannes beide blaue Augen, er selbst hat ein braunes und ein blaues Auge. Wie ist das zu erklären? Noch ist das Material zu klein, die Zeit

der Beobachtung zu kurz, um viele Rätsel der Vererbung zu lösen, soweit es überhaupt möglich ist. Ließe es sich erreichen, daß der in der Vererbungslehre geschulte Arzt wieder Hausarzt wird und in den von ihm betreuten Familien Listen über den Körperzustand ihrer Mitglieder führt, dann würde die Wissenschaft über einigermaßen sachverständig geführte Grundlagen verfügen.

Die Frage der Erblichkeit oder Nichterblichkeit der Heterochromie ist oft zur Diskussion gestellt und verschieden beantwortet worden. Oft wurde sie als nicht erblich, oft als erblich beschrieben. Jedenfalls gibt es beide Formen. Die Klärung der Frage ist unendlich schwierig. Polyphaenie und Koppelung der Erbfaktoren machen deutlich, daß Augenveränderungen zu einem Symptomenkomplex gehören können. Daneben können Augenerscheinungen sekundär bedingte Folgeerscheinungen eines Grundleidens sein oder ebenfalls sekundär durch Umwelteinflüsse entstehen. Von Lutz und Siemens ist verschwimmender Unterschied der Irisfarben beschrieben worden. Es steht also damit fest, daß es nicht-erbliche Formen der Heterochromie gibt. Auch die Zwillingsforschung hat sich der Frage angenommen, ohne sie bisher restlos beantworten zu können. Es hat sich ergeben, daß die normalen Irisfarben weitgehend bei eineiigen Zwillingen übereinstimmen. Koby, Fuchs, Steiger, Siemens fanden totale Heterochromie in Konkordanz und Diskordanz bei Zwillingen.

Wenn wir überlegen, unter welchen Möglichkeiten ein Merkmal in Erscheinung treten kann, dann finden wir vier Wege, auf denen es gezwungen werden kann, sich zu manifestieren.

I. Das Merkmal ist nicht erblich bedingt, sondern durch Umwelteinfluß geweckt.

II. Das Merkmal ist erblich bedingt, hat sich aber unter einseitigem Einfluß nicht entwickelt. Der Genotyp ist für beide Körperseiten gleich, während der Phänotyp von einander abweicht. Wir nennen die Erscheinung Manifestations- bezw. Dominanzstörung. Sie wurde bei der Heterochromie angenommen. Ihre Erblichkeit steht nicht fest.

III. Kann es sich um eine Inäquationsteilung handeln, die statt einer Aequationsteilung zustande gekommen ist. Hier sind die Körperhälften erblich ungleich. Das Merkmal aber vererbt sich nicht, da entweder die Geschlechtszellen nicht die Folgen der Inäquationsteilung erlitten haben, oder wenn doch, sie sich wie Bastarde verhalten, die die verschiedenen Genotypen verteilen. Die Anlage zur Inäquationsteilung an sich ist wohl nicht erblich.

IV. Können die Merkmale für beide Körperseiten in den Ei- oder Samenzellen ungleich verteilt sein. Doch steht dies noch nicht eindeutig fest.

Nehmen wir an, daß eine Anlage zur Heterochromie bestehen kann, und zählen wir diese, da das Auge ein bilateral symmetrisches Doppelorgan darstellt, zu den Asymmetrien, dann ergeben sich folgende Vererbungsmöglichkeiten. Das Merkmal tritt entweder bald einseitig, bald zweiseitig auf, oder es besteht eine Asymmetrie, die nicht an die gleiche Seite gebunden ist. Oder aber es besteht eine Asymmetrie, die immer wieder auf derselben Körperseite in Erscheinung tritt. Wir wissen, daß bei dem bekannten Bild des Situs inversus die Asymmetrie in der Mikrostruktur der Eizelle begründet ist. Ueberhaupt scheint die Asymmetrie im allgemeinen zunächst matrokliner Herkunft zu sein, dann aber erst unter dem Einfluß der Spermatozoen zustande zu kommen. Ob nun die Asymmetrie vererblich ist und wenn ja, ob sie den Mendelschen Regeln entspricht oder einen patroklin-matroklin-zytoplasmatischen Ververbungsmodus hat, steht noch dahin. Waardenburg, dem ich in seiner vorbildlichen Behandlung der Heterochromiefrage folge, sagt: „Wenn wir über Stammbäume bei Menschen verfügen, die durch vier und mehr Generationen die dominante Vererbung eines gleichseitig asymmetrischen Merkmals ergeben, dann erst dürfen wir von erblicher Asymmetrie sprechen."

Bei der Beantwortung der Frage nach dem Erbgang der Heterochromie müssen wir die partiellen und totalen Formen unterscheiden. Die partiellen Formen der Heterochromie entstehen wahrscheinlich durch eine ungenügende oder zu starke Resorption der fetalen Lamina irido-pupillaris. Vielleicht entstehen auf diese Weise auch die totalen Formen, oder sie sind als einseitige Dominanzstörung oder als Folge einer Inäquationsteilung zu betrachten. Waardenburg sieht sich zur Zeit außerstande, ein abgeschlossenes Urteil über die Vererbungsmöglichkeit der Heterochromie zu geben. In den Fällen, in denen sie nicht auf Inäquationsteilung oder einseitiger Dominanzstörung beruht, hält er die Heterochromie für eine Mosaikbastardform, deren Erblichkeit nicht feststeht.

Im Gegensatz hierzu nimmt Fischer eine dominante Erbanlage an, die die Entwicklung des Farbstoffes in einem Auge hemmt.

Vergegenwärtigen wir uns nun noch einmal den Stammbaum (Abb. 2), der den Anlaß dieser Arbeit abgab. In der zweiten Generation heiratete ein braunäugiger Mann zwei nicht blutsverwandte Frauen, von denen die eine blauäugig, die andere braunäugig war. Von jeder hatte er braunäugige Kinder und solche mit Heterochromie. Die eine Tochter mit Heterochromie heiratete wieder einen braunäugigen Mann und hat drei braunäugige Kinder, ein blauäugiges Mädchen und einen Knaben mit Heterochromie, den kleinen Rudolf, zwischen dem und seiner Mutter die Beziehung der Spiegelbild-Heterochromie besteht. Wir wissen, daß die Irisfarbe sehr konstant ist. Entwicklungsumstände beeinflussen sie nur

gering. Wenn wir nun annehmen würden, daß die sechs Kinder, die die dritte Generation umfaßt, in einem Milieu aufwachsen, so nwäre es immer sonderbar, daß drei Kinder reine Heterochromie zeigen und drei nicht. Außerdem würde das die Heterochromie in der vierten Generation beeinflussen? Nein, man geht sicherlich in der Annahme eines erblichen Faktors nicht fehl. Da drei Kinder von zwei nicht blutsverwandten Frauen des braunäugigen Mannes in der zweiten Generation Heterochromie zeigen, liegt der Schluß nahe, daß das Merkmal vom Vater stammt, aber bei ihm selbst nicht in Erscheinung tritt. Stellen wir die Erblichkeit der reinen Heterochromie als Hypothese auf und bezeichnen den sie bedingenden Erbfaktor mit H, H dominant über h, und nehmen einen weiteren Erbfaktor an, der nötig ist, um H in Erscheinung treten zu lassen, dann ergeben sich bei theoretischer Kreuzung Verhältnisse, die der Wirklichkeit anscheinend nahe kommen. Noch einmal H dominant über h, i, zweiter notwendiger Erbfaktor, rezessiv gegenüber J als Hypothese. Ich habe nun diese Polymeriehypothese, die schon früher aufgestellt ist, nach allen theoretischen Möglichkeiten hin untersucht und fand bei der Kreuzung von braun Br, blau bl, homo- und heterozygot kombiniert mit H, h. i, J fünf Gruppen, die immer wiederkehrten. Das Bild dieser fünf Idiotypen stellte sich so dar:

Br Br H H J J x bl bl h h i i

Bei einer Möglichkeit von 64 Kombinationen ergaben sich 27 Genotypen und drei Phänotypen. 39 Kinder braunäugig, 16 blauäugig, 9 mit Heterochromie.

II. Br Br H H J J x Br Br h h i i

Unter 16 Kombinationen 9 Genotypen, 2 Phänotypen. 13 Kinder waren braunäugig, 2 mit Heterochromie.

III. Br Br h h i i x Br Br H H i i

Unter 4 Kombinationen 3 Genotypen und 2 Phänotypen. 1 Kind braunäugig, 3 mit Heterochromie. In der Konsequenz dieses Verfahrens ergaben die beiden letzten Gruppen das eigentümliche theoretische Bild von nicht in Erscheinung tretender, verdeckter Heterochromie.

IV. Br bl H H J J x bl bl hh i i

Es ergeben sich 16 Kombinationen, 9 Genotypen, 1 Phänotyp. 13 blauäugige und 3 blauäugige mit verdeckter Heterochromie.

V. Br bl h h i i x Br bl H H i i

Bei 16 Kombinationen 9 Genotypen, 3 Phänotypen. 3 braunäugige Kinder, 1 blauäugiges 11 Kinder mit Heterochromie und 3 Kinder mit verdeckter Heterochromie.

Verfolgen wir die Erbmöglichkeiten des ersten Falles Br Br H H J J x bl bl h h i i, dann ergibt sich, daß das eine Individuum nur Br H J und das andere nur bl h l Gameten offenbar bilden kann. Bei der Kreuzung werden alle Kinder die Erbformel Br bl H h J i haben. Wenn sich nun zwei solche Individuen kreuzen würden, dann würde jedes achterlei Gameten bilden können und zwar Br H J, Br H i, Br h J, Br h i, bl H J, bl H i, bl h J, bl h i. Findet nun keinerlei Auslese statt, so wird jeder dieser Gameten mit Wahrscheinlichkeit auf einen gleichen oder einen der sieben andern bei der Befruchtung treffen. Es wären 8 × 8 Kombinationen möglich, die das auf der nächsten Seite folgende Schema versinnbildlicht. Es ergibt bei 64 Kombinationen 27 Genotypen, 3 Phänotypen. 39 braunäugige, 16 blauäugige und 9 Kinder mit Heterochromie.

Selbstverständlich richtet sich der Erbgang der reinen Heterochromie nicht nach diesen rein theoretischen Kombinationen und Buchstabenreihen. Ob Polymerie vorliegt und ob das einmal ausgeprägte Merkmal dominant vererbt, ist nicht sicher. Doch halte ich das Letztere für wahrscheinlich.

Was nun die Frage der Spiegelbild-Heterochromie anbetrifft, so bin ich mit Waardenburg der Ansicht, daß sie paratypisch zustande kommt.

	Br H J	Br H J	Br h J	Br h i	bl H J	bl H i	bl h J	bl h i
Br H J	Br Br H H J J	Br Br H H i J	Br Br h H J J	Br Br h H i J	Br bl H H J J	Br bl H H J i	Br bl H h J J	Br bl H h J i
Br H i	Br Br H H J i	Br Br H H i i	Br Br h H J i	Br Br h H i i	Br bl H H J i	Br bl H H i i	Br bl H h J i	Br bl H h i i
B h J	Br Br H H J J	Br Br H h i J	Br Br h h J J	Br Br h h i J	Br bl H h J J	Br bl H h J i	Br bl h h J J	Br bl h h J i
Br h i	Br Br H h J J	Br Br H h i i	Br Br h h J i	Br Br h h i i	Br bl H h J i	Br bl H h i i	Br bl h h J i	Br bl h h i i
Br H J	Br Br H H J J	Br bl H H i J	Br bl h H J J	Br bl h H i J	bl bl H H J J	bl bl H H J i	bl bl H h J J	bl bl H h J i
Br H i	Br Br H H J i	Br bl H H i i	Br bl h H J i	Br bl h H i i	bl bl H H J i	bl bl H H i i	bl bl H h J i	bl bl H h i i
Br h J	Br Br H h J J	Br bl H h i J	Br bl h h J J	Br bl h h i J	bl bl H h J J	bl bl H h J i	bl bl h h J J	bl bl h h J i
Br h i	Br Br H h J i	Br bl H h i i	Br bl h h J i	Br bl h h i i	bl bl H h J i	bl bl H h i i	bl bl h h J i	bl bl h h i i

Literaturnachweis.

P. J. Waardenburg: Das menschliche Auge und seine Erbanlagen.
W. Scheidt: Allgemeine Rassenkunde.
Fischer, Baur, Lenz: Menschliche Erblichkeitslehre.
Sieglbauer: Lehrbuch der Anatomie.
Aschoff: Lehrbuch der pathologischen Anatomie.

Lebenslauf.

Am 6. Februar 1907 wurde ich als Sohn des Apothekers Ernst Meltz in Bad Sülze geboren. Von Ostern 1913 bis Ostern 1917 besuchte ich die Vorschule in Bad Sülze, von Ostern 1917 bis Ostern 1920 das Gymnasium in Rostock und von Ostern 1920 bis Ostern 1927 das Gymnasium in Neustrelitz. Hier bestand ich Ostern 1927 das Abiturientenexamen. Dann studierte ich an den Universitäten Erlangen, Würzburg, Freiburg, Rostock und der Medizinischen Akademie Düsseldorf. Im Februar 1931 bestand ich das Physikum und im Dezember 1933 das Staatsexamen in Würzburg. Vom Dezember 1933 bis zum Dezember 1934 absolvierte ich mein praktisches Jahr am Landeskrankenhaus Carolinenstift in Neustrelitz. Jetzt bin ich Volontärassistent an der I. Medizinischen Klinik der Charité in Berlin.

Neustrelitz, 1935.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfsmittel angefertigt habe.